

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 471/04, A61K 31/505 // (C07D 471/04, 239:00, 221:00)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/14809</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Juli 1994 (07.07.94)</p>		
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/03605</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 18. December 1993 (18.12.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 3949/92-3 23. December 1992 (23.12.92) CH</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</p> <p>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): BOSS, Hildegard; Staader Thalweg 4, D-78464 Konstanz (DE). BOER, Rainer; Christoph-Daniel-Schenk-Strasse 20, D-78464 Konstanz (DE). ISE, Wolfgang; Rheingasse 6, D-78462 Konstanz (DE). GEKELER, Volker; Im Grün 15, D-78465 Konstanz (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÄR, Thomas [DE/DE]; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). ZIMMERMANN, Peter [DE/DE]; Turnierstrasse 2a, D-78462 Konstanz (DE).</p>	<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, LV, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(54) Title: ANELLATED URACIL DERIVATES</p> <p>(54) Bezeichnung: ANELLIERTE URACILDERIVATE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds having the formula (I), in which the substituents and the symbols have the meanings given in the description, are interesting resistance modulators.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten und Symbole die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben sind interessante Resistenzmodulatoren.</p>			<p style="text-align: right;">(I)</p>	

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LE	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Anellierte Uracilderivate

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Uracilderivate, die in der pharmazeutischen Industrie für die Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt), worin

R1 1-7C-Alkyl bedeutet,

R2 1-7C-Alkyl bedeutet,

R3 durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35 und R36 substituiertes Naphthyl, Phenanthrenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Benzothienyl oder Benzofuryl bedeutet, wobei

R31 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, Halogen-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Ar1-O-, Ar1-CH₂-O-, Ar1-CO-, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen-1-4C-alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Mono- oder Di-(hydroxy-1-4C-alkyl)amino, Mono- oder Di-(halogen-1-4C-alkyl)amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Halogen-1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonamido, durch R34, R35 und R36 substituiertes Phenylsulfonamido, 1-4C-Alkylaminosulfonamido, Morpholino, Thiomorpholino, Pyrrolidino, Piperidino oder 4,4-Diphenylpiperidino,

R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und

R33 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

und wobei

- R34 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Mono- oder Di-(hydroxy-1-4C-alkyl)amino, Mono- oder Di-(halogen-1-4C-alkyl)amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Halogen-1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonamido oder Ar1,
- R35 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R36 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R4 1-4C-Alkyl bedeutet,
- A 1-20C-Alkylen oder die Gruppierung Al-X-A2 bedeutet, in der
- A1 1-17C-Alkylen darstellt,
- X O (Sauerstoff), S (Schwefel), SO (Sulfinyl) oder SO₂ (Sulfonyl) bedeutet und
- A2 2-18C-Alkylen darstellt, wobei die Summe der Alkylenkohlenstoffatome von A1 und A2 nicht größer als 19 ist,
- R5 Ar1 und
- R6 Ar2 bedeutet, oder worin
- R5 und R6 gemeinsam durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methylen [=C(Ar1)Ar2] bedeuten, oder worin
- R5 Wasserstoff und
- R6 durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methyl [-CH(Ar1)Ar2] oder Hydroxymethyl [-C(OH)(Ar1)Ar2] bedeutet,
- wobei
- Ar1 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl und
- Ar2 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl bedeutet,
- und ihre Salze.

1-7C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Heptyl-, Isoheptyl-, (2-Methylhexyl-), Hexyl-, Isohexyl-, (2-Methylpentyl-), Neohexyl-, (2,2-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl-, (3-Methylbutyl-), Neopentyl-, (2,2-Di-

methylpropyl-), Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

Halogen-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, der durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert ist. Beispielsweise sei der Chlormethylrest oder der 4-Chlorbutylrest genannt.

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxy- und der Ethoxyrest genannt.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

Arl-O- bedeutet Phenoxy oder Phenoxy, das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiert ist.

Arl-CH₂-O- bedeutet Benzyloxy oder Benzyloxy, das im Phenylring durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiert ist.

Arl-CO- bedeutet Benzoyl oder Benzoyl, das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiert ist.

1-4C-Alkoxycarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- ($\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$) und der Ethoxycarbonylrest ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetylrest ($\text{CH}_3\text{CO}-$) genannt.

Halogen-1-4C-alkylcarbonyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylcarbonylreste, der durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert ist. Beispielsweise seien der 4-Chlorbutylcarbonylrest (= 5-Chlorpentanoylrest) oder der Trifluormethylcarbonylrest (= Trifluoracetylrest) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyloxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylcarbonylreste. Beispielsweise sei der Acetoxyrest ($\text{CH}_3\text{CO}-\text{O}-$) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylcarbonyloxyreste, der an einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetoxymethylrest genannt.

Hydroxy-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, der durch einen oder mehrere Hydroxyreste substituiert ist. Beispielsweise sei der Hydroxymethylrest oder der 2-Hydroxyethylrest genannt.

Als Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste seien beispielsweise der Methylamino-, der Dimethylamino- und der Diethylaminorest genannt.

Mono- oder Di-(hydroxy-1-4C-alkyl)amino steht für einen Aminorest, an den ein oder zwei der vorstehend genannten Hydroxy-1-4C-alkylreste gebunden sind. Beispielsweise seien der 2-Hydroxyethylaminorest und der Di-(2-hydroxyethyl)aminorest genannt.

Mono- oder Di-(halogen-1-4C-alkyl)amino steht für einen Aminorest, an den ein oder zwei der vorstehend genannten Halogen-1-4C-alkylreste gebunden sind. Beispielsweise sei der Trifluormethylaminorest und der Di-(2-chlor-ethyl)aminorest genannt.

Als 1-4C-Alkylcarbonylaminorest sei beispielsweise der Acetylaminorest ($-NH-CO-CH_3$) genannt.

Halogen-1-4C-alkylcarbonylamino steht für einen Aminorest, an den einer der vorstehend genannten Halogen-1-4C-alkylcarbonylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der 5-Chlorpentanoylaminorest oder der Trifluoracetylaminorest genannt.

1-4C-Alkylsulfonamido steht für einen Sulfonamidorest, an den einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Methylsulfonamidorest genannt.

Als beispielhafter, durch R34, R35 und R36 substituierter Phenylsulfonamidorest sei der p-Toluolsulfonamidorest genannt.

1-4C-Alkylaminosulfonamido steht für einen Sulfamoylrest, an den einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Methylsulfamidorest genannt.

Als beispielhafte, durch R31, R32 und R33 substituierte Phenylreste seien die Reste Phenyl, 4-Acetamidophenyl, 3-Acetamidophenyl, 4-Acetoxyphenyl, 2-Aminophenyl, 3-Aminophenyl, 2-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Carboxyphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Chlor-5-nitrophenyl, 4-Chlor-3-nitrophenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3-Cyanphenyl, 4-Cyanphenyl, 4-Diethylaminophenyl, 3-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2-Fluor-5-nitrophenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Methyl-3-nitrophenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethyl-4-hydroxyphenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 2,4-Dinitrophenyl, 3,4-Dinitrophenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 2,6-Dinitrophenyl, 4-(4-Diphenylpiperidino)-

3-nitrophenyl, 4-Morpholino-3-nitrophenyl, 4-N-Diethanolamino-3-nitrophenyl, 4-N-Ethanolamino-3-nitrophenyl, 3-Methansulfonamidophenyl, 3-(4-Toluolsulfonamido)phenyl, 3-Methylsulfamidophenyl, 3-(5-Chlorpentanoylamino)phenyl, 3-Trifluoracetamidophenyl, 3-Benzoyloxyphenyl, 4-Benzoyloxyphenyl, 3-Benzoyloxy-4-methoxyphenyl, 4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl, 3-(4-tert.-Butylphenoxy)phenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 3-(3,4-Dichlorphenoxy)phenyl, 3-(3,5-Dichlorphenoxy)phenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 3-Benzoylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Hydroxy-3,5-di-tert.butylphenyl, 3-Phenoxyphenyl und 4-Trifluormethylphenyl genannt.

Als beispielhafte, durch R34, R35 und R36 substituierte Naphthyl-, Phenantrenyl-, Pyridyl-, Thienyl-, Furyl-, Benzothienyl- und Benzofurylreste seien die Reste 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 4-Dimethylamino-1-naphthyl, 2-Hydroxy-1-naphthyl, 4-Hydroxy-1-naphthyl, 2-Ethoxy-1-naphthyl, 4-Methoxy-1-naphthyl, 9-Phenanthrenyl, 1,3-Dichlor-6-trifluormethyl-9-phenanthrenyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 6-Methyl-2-pyridyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 4-Brom-2-thienyl, 5-Brom-2-thienyl, 5-Nitro-2-thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 3-Methyl-2-thienyl, 5-Methyl-2-thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 5-Carboxy-2-furyl, 4-Ethoxycarbonyl-5-methyl-2-furyl, 5-Ethyl-2-furyl, 5-Nitro-2-furyl, 5-Methyl-2-furyl, 5-Acetoxymethyl-2-furyl, 5-Hydroxymethyl-2-furyl, 5-(2-Nitro-4-trifluormethylphenyl)-2-furyl, 5-(3-Nitrophenyl)-2-furyl, 5-(2,4-Difluorphenyl)-2-furyl, 3-Benzothienyl, 3-Methyl-2-benzothienyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzofuryl und 3-Benzofuryl genannt.

1-20C-Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Alkylenreste mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die Reste Ethylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), Trimethylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), Tetramethylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), Pentamethylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), Hexamethylen ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-$), Octamethylen ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_2-$), Decamethylen ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_2-$), Dodecamethylen ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_2-$), Hexadecamethylen ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_2-$), Octadecamethylen ($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_2-$), 1,2-Dimethylethylen [$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$], 1,1-Dimethylethylen [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$], Isopropyliden [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$], 2,2-Dimethylpropylen [$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$], 2-Methylpropylen [$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$] und 2-Methylethylen [$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$] genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphtoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder in einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Hervorzuhebende Verbindungen sind solche der Formel I, worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35 und R36 substituiertes Naphthyl, Phenanthrenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Benzothienyl oder Benzofuryl bedeutet, wobei

R31 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Ar1-O-, Ar1-CH₂-O-, Ar1-CO-, 1-4C-Alkylcarboxyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Mono- oder Di-(hydroxy-1-4C-alkyl)amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Halogen-1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonamido, durch R34, R35 und R36 substituiertes Phenylsulfonamido, 1-4C-Alkylaminosulfonamido, Morpholino, Thiomorpholino, Pyrrolidino oder Piperidino,

R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und

- R33 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
und wobei
- R34 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Halogen-1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonamido oder Ar1,
- R35 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R36 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R4 1-4C-Alkyl bedeutet,
- A 1-20C-Alkylen oder die Gruppierung A1-X-A2 bedeutet, in der
- A1 1-17C-Alkylen darstellt,
- X O (Sauerstoff), S (Schwefel), SO (Sulfinyl) oder SO₂ (Sulfonyl) bedeutet und
- A2 2-18C-Alkylen darstellt, wobei die Summe der Alkylenkohlenstoffatome von A1 und A2 nicht größer als 19 ist,
- R5 Ar1 und
- R6 Ar2 bedeutet, oder worin
- R5 und R6 gemeinsam durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methylen [=C(Ar1)Ar2] bedeuten, oder worin
- R5 Wasserstoff und
- R6 durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methyl [-CH(Ar1)Ar2] oder Hydroxymethyl [-C(OH)(Ar1)Ar2] bedeutet,
wobei
- Ar1 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl und
- Ar2 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl bedeutet,
und ihre Salze.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen sind solche der Formel I, worin

- R1 1-4C-Alkyl bedeutet,
R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

- R3 durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35 und R36 substituiertes Naphthyl, Thienyl, Furyl, Benzothienyl oder Benzofuryl bedeutet, wobei
- R31 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Phenoxy, Benzoyloxy, Benzoyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Mono- oder Di-(hydroxy-1-4C-alkyl)amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Halogen-1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonamido, durch R34 substituiertes Phenylsulfonamido, 1-4C-Alkylaminosulfonamido, Morpholino, Pyrrolidino oder Piperidino
- R32 Wasserstoff, Halogen oder Nitro, und
- R33 Wasserstoff bedeutet, und wobei
- R34 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino,
- R35 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R36 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- R4 1-4C-Alkyl bedeutet,
- A 3-12C-Alkylen bedeutet,
- R5 Ar1 und
- R6 Ar2 bedeutet, oder worin
- R5 und R6 gemeinsam durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methylen $[=C(Ar1)Ar2]$ bedeuten, oder worin
- R5 Wasserstoff und
- R6 durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methyl $[-CH(Ar1)Ar2]$ oder Hydroxymethyl $[-C(OH)(Ar1)Ar2]$ bedeutet, wobei
- Ar1 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy und Halogen substituiertes Phenyl und
- Ar2 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy und Halogen substituiertes Phenyl bedeutet,
- und ihre Salze.
- Bevorzugte Verbindungen sind solche der Formel I, worin
- R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

- R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
R3 durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35 und R36 substituiertes Naphthyl oder Thienyl bedeutet, wobei
R31 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Phenoxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Mono- oder Di-(hydroxy-1-4C-alkyl)amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonamido, durch R34 substituiertes Phenylsulfonamido, 1-4C-Alkylaminosulfonamido oder Morpholino,
R32 Wasserstoff, Halogen oder Nitro und
R33 Wasserstoff bedeutet,
und wobei
R34 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino,
R35 Wasserstoff und
R36 Wasserstoff bedeutet,
R4 1-4C-Alkyl bedeutet,
A 3-10C-Alkylen bedeutet,
R5 Ar1 und
R6 Ar2 bedeutet, oder worin
R5 und R6 gemeinsam durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methylen [=C(Ar1)Ar2] bedeuten, oder worin
R5 Wasserstoff und
R6 durch Ar1 und Ar2 substituiertes Hydroxymethyl [-C(OH)(Ar1)Ar2] bedeutet,
wobei
Ar1 Phenyl oder durch Hydroxy oder Halogen substituiertes Phenyl und
Ar2 Phenyl oder durch Hydroxy oder Halogen substituiertes Phenyl bedeutet,
und ihre Salze.

Als erfindungsgemäße Verbindungen seien beispielsweise die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) und ihre Salze genannt. Me steht in der Tabelle 1 für Methyl, Et für Ethyl, Bu für Butyl, Bz für Benzyl und Ph für Phenyl.

Tabelle 1

R1	R2	R3	R4	A	R5	R6
n-Bu	n-Bu	3-NO ₂ -Ph	Me	(CH ₂) ₄	Ph	Ph
Me	Me	2-F-5-NO ₂ -Ph	Me	(CH ₂) ₄	Ph	Ph
Me	Me	3,4-Di-NO ₂ -Ph	Me	(CH ₂) ₄	Ph	Ph
Me	Me	3,5-Di-NO ₂ -Ph	Me	(CH ₂) ₄	Ph	Ph
Me	Me	2,4-Di-NO ₂ -Ph	Me	(CH ₂) ₄	Ph	Ph
Me	Me	3-NO ₂ -4-Cl-Ph	Me	(CH ₂) ₄	Ph	Ph
Me	Me	2-Cl-5-NO ₂ -Ph	Me	(CH ₂) ₁₀	Ph	Ph
Me	Me	3-Thienyl	Me	(CH ₂) ₄	Ph	Ph
Me	Me	5-Br-2-Thienyl	Me	(CH ₂) ₄	Ph	Ph
Me	Me	3-Bz-Ph	Me	(CH ₂) ₇	Ph	Ph
Me	Me	4-Pyrrolidino-3-NO ₂ -Ph	Me	(CH ₂) ₇	Ph	Ph
Me	Me	3-Furyl	Me	(CH ₂) ₇	Ph	Ph
Me	Me	2-NO ₂ -4-thienyl	Me	(CH ₂) ₇	Ph	Ph
Me	Me	2-Benzofuryl	Me	(CH ₂) ₇	Ph	Ph
Me	Me	3-Methyl-2-benzothienyl	Me	(CH ₂) ₇	Ph	Ph

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) Verbindungen der Formel II (siehe beigelegtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R4, A, R5 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oxidiert, oder daß man
- b) Verbindungen der Formel III (siehe beigelegtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R4 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Aminen der Formel IV (siehe beigelegtes Formelblatt), worin R5 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

Die Oxidation wird in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise in inerten Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dichlormethan bei Temperaturen zwischen 0° und 200°C, vorzugsweise zwischen 0° und 50°C vorgenommen.

Für die Oxidation (Dehydrierung) kommen anorganische und organische Oxidationsmittel, wie beispielsweise Mangandioxyd, Salpetersäure, Chrom-(VI)-oxid, Schwefel, Cer(IV)ammoniumnitrat, Alkalidichromat, Stickoxide, Chloranil, Tetracyanobenzochinon oder die anodische Oxidation in Gegenwart eines geeigneten Elektrolytsystems in Frage.

Die Umsetzung der Verbindungen III und IV erfolgt in einer Weise, wie sie für die Herstellung von tertiären Aminen bekannt ist. Je nach Art der Abgangsgruppe X, die vorzugsweise ein Halogenatom, insbesondere ein Chlor- oder Bromatom ist, kann die Reaktion gewünschtenfalls in Gegenwart einer Base (z.B. eines anorganischen Carbonates, wie Kaliumcarbonat) und/oder unter Einsetzung eines Überschusses an Amin IV durchgeführt werden. Durch Zusatz von Alkalijodid kann die Reaktionsführung begünstigt werden. Die Umsetzung der Verbindungen III und IV erfolgt im übrigen in einer Weise, wie sie dem Fachmann an sich bekannt ist und wie sie beispielsweise in den europäischen Patentanmeldungen EP-A-242 829 oder EP-A-314 038 beschrieben ist.

Die Verbindungen der Formel II erhält man in an sich bekannter Weise durch Umsetzung der Verbindungen der Formel V (siehe beigefügtes Formelblatt) mit Aminen der Formel IV. Diese Umsetzung erfolgt beispielsweise wie vorstehend allgemein oder wie in den Beispielen beschrieben.

Die Verbindungen der Formel III erhält man ebenfalls in an sich bekannter Weise durch Oxidation der Verbindungen der Formel V. Die Oxidation erfolgt ebenfalls beispielsweise wie vorstehend allgemein oder wie in den Beispielen beschrieben.

Die Verbindungen der Formel V erhält man in an sich bekannter Weise durch Umsetzung der Verbindungen der Formel VI (siehe beigefügtes Formelblatt) mit Verbindungen der Formel VII (siehe beigefügtes Formelblatt). Die Umset-

zung der Verbindungen VI und VII erfolgt auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise, z.B. so wie in den Beispielen beschrieben. Die Verbindungen der Formeln IV, VI und VII sind bekannt oder sie können in an sich bekannter Weise aus entsprechenden Ausgangsverbindungen in analoger Weise hergestellt werden. So werden die Verbindungen VII beispielsweise durch Umsetzung von Diketonen $R_4-CO-CH_2-CO-A-X$ mit entsprechenden Aldehyden R_3-CHO erhalten.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Insbesondere dienen die Beispiele auch dazu, die weitere Umsetzung (Derivatisierung) der nach den Verfahrenvarianten a und b erhaltenen Verbindungen zu anderen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I exemplarisch zu beschreiben. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden. In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Beispiele

1. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1,22 g (2,7 mmol) 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin, 0,85 g (3 mmol) 4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid, 0,74 g (7,0 mmol) Natriumcarbonat, 0,15 g (1 mmol) Natriumjodid und 0,1 ml Triethylamin werden in 10 ml Isobutylmethylketon 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert [Ethylacetat/Triethylamin (50:1)]. Das Produkt wird aus 25 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1,30 g (73 %) der Titelverbindung vom Schmp. 146-148°C.

2. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylmethylenpiperidin-1-yl)pentanoyl]-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1 erhalten, wenn als Ausgangssubstanz 4-Diphenylmethylenpiperidin-hydrochlorid anstelle von 4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid eingesetzt wird. Schmp. 187-189°C.

3. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-5-(3-fluorphenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 97-99°C wird analog Beispiel 1 erhalten, wenn als Ausgangsverbindung 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-fluorphenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin eingesetzt wird.

4. 5-(3-Chlorphenyl)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 90-92°C wird erhalten, wenn man analog Beispiel 1 6-(5-Chlorpentanoyl)-5-(3-chlorphenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin einsetzt.

5. 5-(2,3-Dichlorphenyl)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 99-102°C wird analog Beispiel 1 erhalten, wenn als Ausgangsverbindung 6-(5-Chlorpentanoyl)-5-(2,3-dichlorphenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin eingesetzt wird.

6. 5-(3-Bromphenyl)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

5-(3-Bromphenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin wird analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als cremefarbene Kristalle, Schmp. 92-94°C.

7. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-5-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das kristalline Produkt hat einen Schmp. vom 96-100°C.

8. 5-(2-Chlor-5-nitro-phenyl)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

5-(2-Chlor-5-nitro-phenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das als gelber Schaum anfallende Produkt wird zur Reinigung in das Fumarsäuresalz überführt; Schmp. 205°C.

9. 5-(3-Cyanophenyl)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 107-109°C wird analog Beispiel 1 erhalten, wenn als Ausgangsverbindung 6-(5-Chlorpentanoyl)-5-(3-cyanophenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin verwendet wird.

10. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-5-(3-pyridyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-pyridyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]-pyrimidin werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt schmilzt unter Zersetzung bei 98°C.

11. 2,4-Dioxo-6-[4-(4-diphenylpiperidin-1-yl)butanoyl]-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

6-(4-Chlorbutanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido-[2,3-d]pyrimidin wird analog Beispiel 1 umgesetzt. Die Titelverbindung hat einen Schmp. vom 212-214°C.

12. 2,4-Dioxo-6-[6-(4-diphenylpiperidin-1-yl)hexanoyl]-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 51-52°C wird analog Beispiel 1 erhalten, wenn als Ausgangssubstanz 6-(6-Bromhexanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido-[2,3-d]pyrimidin eingesetzt wird.

13. 2,4-Dioxo-6-[8-(4-diphenylpiperidin-1-yl)octanoyl]-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin Hydrochlorid

Die Titelverbindung vom Schmp. 130-136°C wird durch Umsetzung von 6-(8-Bromoctanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin analog Beispiel 1 und Hydrochloridbildung erhalten. Dazu wird die Base in Isopropylacetat gelöst und durch Zusatz ätherischer HCl als Salz gefällt.

14. 1,3-Diethyl-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-7-methyl-5-(3-nitrophenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 101-103°C wird analog Beispiel 1 aus 6-(5-Chlorpentanoyl)-1,3-diethyl-2,4-dioxo-7-methyl-5-(3-nitrophenyl)-pyrido-[2,3-d]pyrimidin erhalten.

15. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-5-(4-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 182-184°C wird analog Beispiel 1 aus 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(4-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]-pyrimidin erhalten.

16. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-5-(2-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin Fumarat

Die Titelverbindung vom Schmp. 151°C (Zers.) wird analog Beispiel 1 aus 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(2-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin und anschließende Umsetzung mit Fumarsäure erhalten.

17. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-5-(1-naphthyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 101-103°C wird analog Beispiel 1 aus 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(1-naphthyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin erhalten.

18. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-5-(2-naphthyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 184-186°C wird analog Beispiel 1 aus 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(2-naphthyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin erhalten.

19. 5-(2-Chlor-5-nitro-phenyl)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylmethylenpiperidin-1-yl)pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin Hydrochlorid

Die Titelverbindung vom Schmp. 236°C (Zers.) wird analog Beispiel 1 aus 5-(2-Chlor-5-nitro-phenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin durch Umsetzung mit 4-Diphenylmethylenpiperidin-hydrochlorid erhalten.

20. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-5-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

2 g (4,36 mmol) 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin, 1,31 g (4,79 mmol) Diphenylpiperidin-Hydrochlorid, 1,02 g (9,59 mmol) Natriumcarbonat, 0,13 g (870 μ mol) Natriumjodid und 0,1 ml Triethylamin werden in 60 ml Isobutylmethylketon 14 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird 3 x mit 10 ml Wasser bei pH = 10 ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Kristallisation aus Ethanol. Man erhält 2,3 g (79 %) der Titelverbindung vom Schmp. 173-174°C.

21. 5-(2-Chlor-5-nitro-phenyl)-2,4-dioxo-6-[11-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-undecanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 20 erhalten, wenn als Ausgangssubstanz 6-(11-Bromundecanoyl)-5-(2-chlor-5-nitro-phenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin eingesetzt wird. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat/Triethylamin (60:40:1)]. Das Produkt wird in 100 ml Cyclohexan gelöst und mit ätherischer HCl als Hydrochlorid gefällt. Das Salz schmilzt bei 100-124°C.

22. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-5-(3-phenoxy-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 164°C wird analog Beispiel 20 erhalten, wenn als Ausgangsverbindung 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-phenoxy-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin eingesetzt wird. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat/Triethylamin (80:20:1)].

23. 5-(2-Chlor-5-nitro-phenyl)-1,3-dibutyl-2,4-dioxo-6-[11-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-undecanoyl]-7-methyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 20 erhalten, wenn als Ausgangssubstanz 6-(11-Bromundecanoyl)-5-(2-chlor-5-nitro-phenyl)-1,3-dibutyl-2,4-dioxo-7-methyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin eingesetzt wird. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt chromatographisch an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat/-Triethylamin (95:5:2)]. Das Fumarat schmilzt bei 146°C (aus Ethanol).

24. 5-(2-Brom-5-thienyl)-2,4-dioxo-6-[11-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-undecanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 20 erhalten, wenn als Ausgangssubstanz 5-(2-Brom-5-thienyl)-6-(11-bromundecanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin eingesetzt wird. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt chromatographisch an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (60:40)]. Das aus Ether mit ätherischer HCl gefällte Hydrochlorid schmilzt bei 196°C.

25. 2,4-Dioxo-6-[11-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-undecanoyl]-5-(2-thienyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 20 erhalten, wenn als Ausgangssubstanz 6-(11-Bromundecanoyl)-2,4-dioxo-5-(2-thienyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin eingesetzt wird. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt chromatographisch an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat/Triethylamin (90:10:3)]. Die aus wäBriger HCl kristallisierte Base schmilzt bei 65-68°C.

26. 5-(3-Aniliny1)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

2,3 g (3,0 mmol) 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-5-3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin (Beispiel 1) werden in 100 ml siedendem Ethanol gelöst, auf 60°C gekühlt und 0,5 ml (10,0 mmol) Hydrazinhydrat zugegeben. Man versetzt portionsweise mit Raney-Nickel und erwärmt langsam bis zum Siedepunkt. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird abgekühlt, über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Durch Kri-

stallisation aus 40 ml Ethanol erhält man 1,53 g (82 %) der Titelverbindung. Schmp. 151-154°C.

27. 5-(3-Acetamido-phenyl)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

616 mg (1,0 mmol) 5-(3-Aniliny)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin (Beispiel 26), 0,5 ml Triethylamin und 12 mg Dimethylaminopyridin werden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei RT werden 205 mg (2,0 mmol) Acetanhydrid in 5 ml Dichlormethan zugetropft und das Reaktionsgemisch 16 h gerührt. Man versetzt mit 10 ml 1 N NaOH, trennt die organische Phase ab und engt zur Trockne ein. Der harzige Rückstand wird mit 20 ml 0,1 N HCl aufgekocht und verrieben. Man filtriert, trocknet den Rückstand und fällt aus Aceton/Ether um. Es werden 401 mg (56 %) der Titelverbindung erhalten. Das Hydrochlorid sintert ab 177°C.

28. 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-2,4-dioxo-6-[11-(4-diphenyl-piperidin-1-yl)-undecanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

300 mg (390 µmol) 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5,8-dihydro-2,4-dioxo-6-[11-(4-diphenyl-piperidin-1-yl)-undecanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin werden mit 1,0 g MnO₂ in 30 ml Dichlormethan 5 h bei RT umgesetzt. Man filtriert über Celite, engt ein und erhält nach chromatographischer Reinigung [Petrolether/Ethylacetat/Triethylamin (70:30:3)] 170 mg (57 %) der Titelverbindung. Das Hydrochlorid aus Ether schmilzt bei 116°C.

29. 2,4-Dioxo-5-[4-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-3-nitro-phenyl]-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

2,0 g (4,2 mmol) 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin, 2,3 g (8,4 mmol) Diphenylpiperidin-Hydrochlorid, 890 mg (8,4 mmol) Natriumcarbonat, 240 mg (1,6 mmol) Natriumjodid und 0,1 ml Triethylamin werden in 50 ml Isobutylmethylketon 16 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird 3 x mit 10 ml Wasser bei pH = 10 ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat

getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat/Triethylamin (60:40:2)]. Anschließende Kristallisation aus Ethanol liefert 2,9 g (79 %) der Titelverbindung vom Schmp. 128-130°C.

30. 2,4-Dioxo-5-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-3-nitro-phenyl]-6-[11-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-undecanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird erhalten, wenn analog Beispiel 29 6-(11-Bromundecanoyl)-5-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]-pyrimidin als Ausgangsverbindung eingesetzt wird. Das Hydrochlorid sintert ab 145°C.

31. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-5-(4-N-morpholino-3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

640 mg (1,2 mmol) 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(4-N-morpholino-3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin, 315 mg (1,33 mmol) Diphenylpiperidin, 127 mg (1,20 mmol) Natriumcarbonat, 40 mg (0,27 mmol) Natriumjodid und 0,1 ml Triethylamin werden in 20 ml Isobutylmethylketon 16 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird 3 x mit 10 ml Wasser bei pH = 10 ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel [Toluol/Aceton/Triethylamin (90:10:2)]. Anschließende Kristallisation aus Methanol liefert 460 mg (53 %) der Titelverbindung vom Schmp. 145°C.

32. 5-(4-N-Diethanolamino-3-nitro-phenyl)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird erhalten, wenn analog Beispiel 31 6-(5-Chlorpentanoyl)-5-(4-N-diethanolamino-3-nitro-phenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin als Ausgangsverbindung eingesetzt wird. Schmp. 198°C (aus Ethylacetat).

33. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-5-(4-N-ethanolamino-3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird erhalten, wenn analog Beispiel 31 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(4-N-ethanolamino-3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin als Ausgangsverbindung eingesetzt wird. Schmp. 200°C (Zers.).

34. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)pentanoyl]-5-(3-methansulfonamido-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

510 mg (0,83 mmol) 5-(3-Aniliny)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin (Beispiel 26), 200 mg (2,0 mmol) Triethylamin und 12 mg (0,1 mmol) Dimethylaminopyridin werden in 5 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei 0°C werden 172 mg (2,0 mmol) Mesylchlorid in 3 ml Tetrahydrofuran zugetropft und das Reaktionsgemisch 16 h bei RT gerührt. Man verdünnt mit 25 ml Ethylacetat und wäscht mit 10 ml 0,5 N NaOH. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und zur Trockne eingeeengt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat). Anschließendes Verreiben mit 5 ml Isopropanol liefert 160 mg (26 %) der Titelverbindung. Schmp. 94°C (Sintern); 106°C (Aufschäumen).

35. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-5-[3-(4-toluolsulfonamido-phenyl)]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird erhalten, wenn 5-(3-Aniliny)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin (Beispiel 26) analog Beispiel 34 mit Tosylchlorid umgesetzt wird. Das Produkt wird mit 0,5 N HCl aufgeköcht, verrieben und in Ether ausgerührt. Das Hydrochlorid schmilzt bei 119°C (Aufschäumen).

36. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-5-(3-methylsulfamido-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird erhalten, wenn 5-(3-Aniliny)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

(Beispiel 26) analog Beispiel 34 mit N-Methylsulfamylchlorid umgesetzt wird. Das Hydrochlorid sintert bei 170°C und schäumt bei 215°C auf.

37. 5-[3-(5-Chlorpentanoylamino)-phenyl]-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird erhalten, wenn 5-(3-Aniliny)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin (Beispiel 26) analog Beispiel 34 mit 5-Chlorpentanoylchlorid umgesetzt wird. Die Base nimmt beim Aufkochen mit 0,2 N HCl 0,75 Äquivalente HCl auf. Schmp. des Hydrochlorids: 113°C (Sintern); 205°C (Aufschäumen).

38. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-5-(9-phenantren-nyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1,9 g (3,79 mmol) 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(9-phenantrenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin, 1,56 g (5,69 mmol) Diphenylpiperidin-Hydrochlorid, 400 mg (3,79 mmol) Natriumcarbonat, 114 mg (0,76 mmol) Natriumjodid und 0,1 ml Triethylamin werden in 50 ml Isobutylmethylketon 5 Tage am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird 3 x mit 10 ml Wasser bei pH = 10 ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel (Toluol). Anschließende Kristallisation aus Ethanol liefert 1,57 g (61 %) der Titelverbindung vom Schmp. 180-182°C.

39. 2,4-Dioxo-5-(4-dimethylamino-1-naphthyl)-6-[11-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-undecanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

6-(11-Bromundecanoyl)-5-(4-dimethylamino-1-naphthyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin wird analog Beispiel 38 umgesetzt. Das Hydrochlorid ist hygroskopisch, sintert ab 130°C und zersetzt sich bei 155°C.

40. 6-(5-{4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methylen]-piperidin-1-yl}-pentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin wird analog Beispiel 38 mit 4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methy-

len]-piperidin umgesetzt. Das aus Diethylether gefällte Hydrochlorid schmilzt bei 160-162°C (Zers.).

41. 6-(5-(4-[Bis-(4-chlorphenyl)-methylen]-piperidin-1-yl})pentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido-[2,3-d]pyrimidin wird analog Beispiel 38 mit 4-[Bis-(4-chlorphenyl)-methylen]-piperidin umgesetzt. Das aus Diethylether gefällte Hydrochlorid schmilzt bei 154-155°C (Zers.).

42. 2,4-Dioxo-6-(5-(4-[(4-hydroxyphenyl)-phenyl-methylen]-piperidin-1-yl})-pentanoyl)-5-(3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido-[2,3-d]pyrimidin wird analog Beispiel 38 mit 4-[(4-Hydroxyphenyl)-phenyl-methylen]-piperidin umgesetzt. Das Produkt wird in das Hydrochlorid übergeführt. Schmp. 180-182°C.

43. 2,4-Dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-5-(3-trifluoracetamido-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

5-(3-Aniliny)-2,4-dioxo-6-[5-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-pentanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin (Beispiel 26) wird analog Beispiel 34 mit Trifluoracetylchlorid umgesetzt. Farbloser Schaum.

44. 6-(5-(4-[Bis-(4-fluorphenyl)-hydroxymethyl]-piperidin-1-yl})-pentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido-[2,3-d]pyrimidin wird analog zu Beispiel 38 mit 4-[Bis-(4-fluorphenyl)-hydroxymethyl]-piperidin umgesetzt. Das aus Diethylether gefällte Hydrochlorid schmilzt bei 170-172°C (Zers.).

45. 6-{5-[4-[Bis-(4-chlorophenyl)-hydroxymethyl]-piperidin-1-yl]-pentanoyl}-
2,4-dioxo-5-(3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido-[2,3-d]pyrimidin wird analog zu Beispiel 38 mit 4-[Bis-(4-chlorophenyl)-hydroxymethyl]-piperidin umgesetzt. Das aus Diethylether gefällte Hydrochlorid schmilzt bei 184-186°C (Zers.).

Ausgangsverbindungen

A. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

2,5 g (16,0 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil und 4,8 g (15,5 mmol) 1-Chlor-6-(3-nitrobenzyliden)-octa-5,7-dion werden in 50 ml Isopropanol 16 h bei 75°C gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt [Toluol/Ethylacetat (1:1)]. Man erhält 2,0 g (29 %) einer angereicherten Fraktion des Zwischenprodukts 6-(5-Chlorpentanoyl)-5,8-dihydro-2,4-dioxo-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin als gelben Schaum; DC (Ethylacetat): $R_f = 0,6$.

Eine Lösung von 2,0 g (4,47 mmol) 6-(5-Chlorpentanoyl)-5,8-dihydro-2,4-dioxo-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin in 20 ml Dichlormethan wird mit 1,5 g (20,7 mmol) MnO_2 versetzt und 12 h bei RT gerührt. Man filtriert über Kieselgur und chromatographiert über Kieselgel [Toluol/Ethylacetat (2:1)]. Die Produktfraktionen werden eingeeengt und in Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1,22 g (62 %) der Titelverbindung vom Schmp. 125-128°C.

B. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-fluorphenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

13,9 g (49 mmol) 1-Chlor-6-(3-fluorbenzyliden)-octa-5,7-dion und 9,3 g (60 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil werden in 100 ml Ethanol gelöst und 20 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionswasser wird dem Gemisch durch Verwendung von Molekularsieb (3Å, 35 g in einer Extraktionshülse) entzogen. Die Reaktionslösung wird mit 300 ml Wasser versetzt und mit 3 x 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Zur Reinigung wird chromatographiert (Ethylacetat). Man erhält 6,5 g (31 %) einer angereicherten Fraktion des Zwischenprodukts 6-(5-Chlorpentanoyl)-5,8-dihydro-2,4-dioxo-5-(3-fluorphenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin; Schmp. 184-187°C.

Eine Lösung von 6,5 g (15,5 mmol) 6-(5-Chlorpentanoyl)-5,8-dihydro-2,4-dioxo-5-(3-fluorphenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin in 40 ml Dichlormethan werden mit 3,0 g (41,4 mmol) MnO_2 versetzt und 12 h gerührt. Man filtriert über Kieselgur und kristallisiert aus 30 ml Ethanol. Es werden 6,4 g (98 %) der Titelverbindung vom Schmp. 129-131°C erhalten.

C. 6-(5-Chlorpentanoyl)-5-(3-chlorphenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Analog Beispiel B wird 1-Chlor-6-(3-chlorbenzyliden)-octan-5,7-dion umgesetzt. Das Produkt schmilzt bei 118-120°C.

D. 6-(5-Chlorpentanoyl)-5-(2,3-dichlorphenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1-Chlor-6-(2,3-dichlorbenzyliden)-octan-5,7-dion wird analog Beispiel B umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung vom Schmp. 168-171°C.

E. 5-(3-Bromphenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

6-(3-Brombenzyliden)-1-chlor-octan-5,7-dion wird analog Beispiel B umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung vom Schmp. 121-123°C.

F. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1-Chlor-6-(3-trifluormethyl-phenyl)-octan-5,7-dion wird analog Beispiel B umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung vom Schmp. 148-150°C.

G. 5-(2-Chlor-5-nitro-phenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 185-188°C wird durch Umsetzung von 1-Chlor-6-(2-chlor-5-nitro-benzyliden)-octan-5,7-dion analog Beispiel B erhalten.

H. 6-(5-Chlorpentanoyl)-5-(3-cyanophenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung vom Schmp. 122-125°C wird durch Umsetzung von 1-Chlor-6-(3-cyanobenzyliden)-octan-5,7-dion analog Beispiel B erhalten.

I. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-pyridyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1-Chlor-6-(3-pyridyl-methylen)-octan-5,7-dion wird analog Beispiel B umgesetzt. Nach chromatographischer Aufarbeitung (Ethylacetat) und Kristallisation aus Methanol erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 149-151°C.

K. 6-(4-Chlorbutanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1-Chlor-5-(3-nitrobenzyliden)-heptan-4,6-dion wird analog Beispiel A umgesetzt.

L. 6-(6-Bromhexanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1-Brom-7-(3-nitrobenzyliden)-nonan-6,8-dion wird analog Beispiel A umgesetzt.

M. 6-(8-Bromoctanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1-Brom-9-(3-nitrobenzyliden)-undecan-8,10-dion werden analog Beispiel A umgesetzt.

N. 6-(5-Chlorpentanoyl)-1,3-diethyl-2,4-dioxo-7-methyl-5-(3-nitrophenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Die Titelverbindung wird analog Beispiel A unter Verwendung von 6-Amino-1,3-diethyluracil anstelle von 6-Amino-1,3-dimethyluracil erhalten.

O. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(4-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1-Chlor-6-(4-nitrobenzylidin)-octan-5,7-dion wird analog Beispiel B umgesetzt.

P. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(2-nitrophenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido-[2,3-d]pyrimidin

1-Chlor-6-(2-nitrobenzylidin)-octan-5,7-dion wird analog Beispiel B umgesetzt.

Q. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(1-naphthyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido-[2,3-d]pyrimidin

1-Chlor-6-(1-naphthyl-methylen)-octan-5,7-dion wird analog Beispiel A umgesetzt.

R. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(2-naphthyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido-[2,3-d]pyrimidin

1-Chlor-6-(2-naphthyl-methylen)-octan-5,7-dion wird analog Beispiel A umgesetzt.

S. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1-Chlor-6-(4-methyl-3-nitro-benzyliden)-octan-5,7-dion wird analog Beispiel B umgesetzt. Das Produkt schmilzt bei 170°C.

T. 6-(11-Bromundecanoyl)-5-(2-chlor-5-nitro-phenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyridof[2,3-d]pyrimidin

1-Brom-12-(2-chlor-5-nitro-benzyliden)-tetradecan-11,13-dion wird analog Beispiel B umgesetzt. Amorpher Schaum.

U. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(3-phenoxy-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Analog Beispiel B wird 1-Chlor-6-(3-phenoxy-benzyliden)-octan-5,7-dion umgesetzt. Die Titelverbindung schmilzt bei 126°C.

V. 6-(11-Bromundecanoyl)-5-(2-chlor-5-nitro-phenyl)-1,3-dibutyl-2,4-dioxo-7-methyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Analog Beispiel B wird 1-Brom-12-(2-chlor-5-nitro-benzyliden)-tetradecan-11,13-dion mit 6-Amino-1,3-dibutyluracil umgesetzt. Amorpher Schaum.

W. 5-(2-Brom-5-thienyl)-6-(11-bromundecanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Analog Beispiel B wird 1-Brom-12-(2-brom-5-thienyliden)-tetradecan-11,13-dion umgesetzt. Schmp. 102°C (aus Ethanol).

X. 6-(11-Bromundecanoyl)-2,4-dioxo-5-(2-thienyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Analog Beispiel B wird 1-Brom-12-(2-thienyliden)-tetradecan-11,13-dion umgesetzt. Schmp. 112°C (aus i-Propanol).

Y. 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5,8-dihydro-2,4-dioxo-6-[11-(4-diphenylpiperidin-1-yl)-undecanoyl]-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

2,0 g (3,28 mmol) 6-(11-Bromundecanoyl)-5-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-5,8-dihydro-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin, 780 mg (3,62 mmol) Diphenylpiperidin, 350 mg (3,3 mmol) Natriumcarbonat und 0,1 ml Triethylamin werden unter N₂-Atmosphäre in 50 ml Isobutylmethylketon 40 h am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Lösung wird 3 x mit 10 ml Wasser bei pH = 10 ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und einrotiert. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt chromatographisch an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat/Triethylamin (90:10:3)]. Es werden 1,90 g (76 %) der Titelverbindung isoliert.

Z. 6-(11-Bromundecanoyl)-5-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-5,8-dihydro-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

8,4 g (13,8 mmol) 1-Brom-12-(4-chlor-3-nitro-benzyliden)-tetradecan-11,13-dion und 3,2 g (20,7 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil werden in 150 ml Ethanol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionswasser wird dem Gemisch durch Verwendung von Molekularsieb (3 A, 20 g in einer Extraktionshülse) entzogen. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und nach chromatographischer Reinigung [Petrolether/Ethylacetat/Triethylamin (80:20:2)] erhält man 7,8 g (92 %) der Titelverbindung.

AA. 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

10,1 g (29,3 mmol) 1-Chlor-6-(4-chlor-3-nitro-benzyliden)-octan-5,7-dion und 5,0 g (32,2 mmol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil werden in 100 ml Ethanol 24 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionswasser wird dem Gemisch durch Verwendung von Molekularsieb (3 A, 10 g in einer Extraktionshülse) entzogen. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat mit Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und engt zur Trockne ein. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel [Toluol/Ethylacetat (1:1)] und man erhält 10,8 g (76 %) 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-5,8-dihydro-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin.

Eine Lösung von 10,8 g (22,5 mmol) 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-5,8-dihydro-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin in 200 ml Dichlormethan wird mit 6,0 g (82,8 mmol) Mangandioxid versetzt und 48 h gerührt. Man filtriert über Kieselgur und kristallisiert aus Isopropanol. Es werden 4,38 g (41 %) der Titelverbindung isoliert. Schmp. 166-167°C.

AB. 6-(11-Bromundecanoyl)-5-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1-Brom-12-(4-chlor-3-nitro-benzyliden)-tetradecan-11,13-dion wird analog Beispiel AA umgesetzt. Schmp. 87°C.

AC. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(4-N-morpholino-3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1,0 g (2,09 mmol) 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin, 400 mg (4,58 mmol) Morpholin, 220 mg (2,08 mmol) Natriumcarbonat und 0,1 ml Triethylamin werden in Isobutylmethylketon 24 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird 3 x mit 10 ml Wasser bei pH = 10 ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat/Triethylamin (5:95:2)]. Man erhält 640 mg (58 %) der Titelverbindung.

AD. 6-(5-Chlorpentanoyl)-5-(4-N-diethanolamino-3-nitro-phenyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin wird analog Beispiel AC mit Diethanolamin umgesetzt.

AE. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(4-N-ethanolamino-3-nitro-phenyl)-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin

1,0 g (2,09 mmol) 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-(5-chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin, 192 mg (3,13 mmol) Ethanolamin und 263 mg (3,13 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 50 ml Pyridin 28 h bei 45°C gerührt. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration eingeeengt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat/Triethylamin (40:60:2)]. Man erhält 35 mg (17 %) der Titelverbindung.

AF. 6-(5-Chlorpentanoyl)-2,4-dioxo-5-(9-phenanthrenyl)-1,3,7-trimethyl-pyridido[2,3-d]pyrimidin

1-Chlor-6-(9-phenanthrenylmethylen)-octan-5,7-dion wird analog Beispiel AA umgesetzt. Schmp. 163°C (aus Ethanol).

AG. 6-(5-Chlorpentanoyl)-5-(4-dimethylamino-1-naphthyl)-2,4-dioxo-1,3,7-trimethyl-pyridido[2,3-d]pyrimidin

1-Chlor-6-(4-dimethylamino-1-naphthylmethylen)-octan-5,7-dion wird analog Beispiel AA umgesetzt.

BA. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der in den Beispielen A bis AG eingesetzten Ausgangsverbindungen der Formel VII

70 mmol des ω -Halogendiketons $R_4-CO-CH_2-CO-A-X$ und 70 mmol des entsprechenden Aldehyds R_3-CHO werden in 70 ml Isopropanol gelöst und mit 7 mmol Piperidin und 3 mmol Essigsäure versetzt. Man läßt bis zu 7 Tage bei RT rühren (DC-Kontrolle). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Toluol/Ethylacetat). Die Ausbeuten betragen 78-95 %.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie verbessern die Wirkung von Antibiotika und/oder Zytostatika in synergistischer Weise, und sie sind darüberhinaus in der Lage, bereits vorhandene oder im Verlauf der Therapie auftretende Resistenzen gegen Antibiotika und/oder Zytostatika zu überwinden. Dabei können sie nicht nur in Kombination mit anderen Zytostatika oder Antibiotika zur Überwindung des sogenannten "drug resistance" oder "multi-drug resistance" eingesetzt werden. Vielmehr eignen sie sich aufgrund ihrer antineoplastischen Eigenschaften per se zur Behandlung von Tumorerkrankungen, beispielsweise zur Verringerung oder Verhinderung der Metastasenbildung und des Tumorwachstums bei Säugern, und aufgrund ihrer antiproliferativen Eigenschaften beispielsweise zur Behandlung von Dermatosen.

In ihrer ausgezeichneten Wirksamkeit, die sich in einer ausgeprägten Resistenzüberwindung zeigt und die gepaart ist mit geringer Toxizität, einer guten Bioverfügbarkeit und dem Fehlen unerwünschter Nebenwirkungen, unterscheiden sich Verbindungen der Formel I und ihre Salze in überraschender und vorteilhafter Weise von bekannten Resistenzmodulatoren und Krebschemotherapeutika.

Die ausgezeichnete Wirksamkeit von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin als alleinige oder begleitende Chemotherapeutika für die Behandlung von Tumoren, z.B. Leukämie, Ovarialkarzinomen, Hodentumoren, Prostatakarzinomen, Blasentumoren, Nierentumoren, Ösophaguskarzinomen und anderen bösartigen Gewebsneubildungen, insbesondere von Darmkrebs, Brustkrebs, Bronchialkarzinomen und Lungenkarzinomen. In gleicher Weise, wie die erfindungsgemäßen Verbindungen die "drug resistance" von Tumorzellen überwinden können, kann auch die Resistenz gegen bestimmte Malariamittel, wie z.B. Chloroquin, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgehoben werden. Bei der Überwindung der Resistenz gegen Antibiotika ist die Überwindung der Resistenz gegen Chloroquin deshalb von besonderer Bedeutung, da die in einigen Teilen der Erde zunehmende Resistenzentwicklung von Plasmodium falciparum (dem Erreger der Mala-

ria tropica) gegen dieses bewährte Malariamittel zunehmende Schwierigkeiten bei der Malariabekämpfung bereitet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin nicht nur zur Überwindung der Resistenz gegen Antibiotika. Vielmehr können sie aufgrund ihrer antiparasitären Eigenschaften zur Behandlung parasitärer, insbesondere tropischer parasitärer Erkrankungen wie beispielsweise Malaria, Schlafkrankheit, Filariose oder Onchozerkose, eingesetzt werden.

Bei der Verbesserung der Wirkung von bzw. der Überwindung der Resistenzentwicklung gegenüber Zytostatika ist von besonderer Bedeutung, daß die Dosis der verabreichten Zytostatika verringert werden kann, was zu einer deutlichen Verringerung der toxischen Nebenwirkungen führt, und daß sich die Zahl der einsetzbaren Zytostatika erhöht, so daß gezielt das für den bestimmten Tumor und den bestimmten Patienten optimal geeignete Zytostatikum ausgewählt werden kann.

Es soll in diesem Zusammenhang auch darauf hingewiesen werden, daß aufgrund des geringen Einflusses der Verbindungen I auf das cardiovaskuläre System, z.B. auf den Blutdruck und die Herzfrequenz, diese Verbindungen in therapeutisch wirksamen Dosen ohne Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen auf das cardiovaskuläre System verabfolgt werden können.

Werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze als Resistenzmodulatoren bei der Antibiotika- und Zytostatikatherapie verabreicht, so können die Verbindungen der Formel I gemeinsam mit den Antibiotika bzw. Zytostatika in einer festgelegten Dosis in Form von Kombinationspräparaten verabfolgt werden, oder die Verbindungen der Formel I können separat in einer beliebigen Dosierung und einer geeigneten Darreichungsform als begleitende und unterstützende Wirkstoffe in der Antibiotika- bzw. Zytostatikatherapie eingesetzt werden.

Das Verhältnis von Verbindung I zu Antibiotikum bzw. Zytostatikum hängt von der zu behandelnden Krankheit, dem Krankheitszustand des Patienten und dem verwendeten Antibiotikum bzw. Zytostatikum ab. Hierbei hat es sich im allgemeinen als vorteilhaft erwiesen, die Verbindungen der Formel I bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,5 bis 30 mg/kg Körpergewicht, bei in-

travenöser Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, gewünschtenfalls in Form mehrerer Einzelgaben oder als Dauerinfusion zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Die Antibiotika bzw. Zytostatika werden in den für sie üblichen, vorzugsweise jedoch in niedrigeren Dosen verabreicht.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung von Tumorerkrankungen.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmakologisch verträglichen Salze bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen eingesetzt werden.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I in Kombination mit Antibiotika oder Zytostatika in der Antibiotika- und/oder Zytostatikatherapie.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln, die in Kombination mit Antibiotika oder Zytostatika in der Antibiotika- und/oder Zytostatikatherapie eingesetzt werden sollen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze erhalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Formel I und ihre Salze (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (zur transdermalen Arzneiapplikation), Emulsionen, Suspensionen, Aerosolen, Sprays, Salben, Cremes, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Löse-
mitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und
anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergier-
mittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungs-
mittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromo-
toren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können rektal, per inhalationem, parenteral (perlingual,
intravenös, percutan) oder oral appliziert werden.

Pharmakologie

Die Fähigkeit von Verbindungen der Formel I, die Resistenz von Tumorzellen gegenüber Zytostatika zu überwinden, wurde in verschiedenen Tests nachgewiesen.

1. Messung der Resistenzüberwindung gegenüber Chemotherapeutika

Die Messung der Resistenzüberwindung erfolgte an der menschlichen T-lymphoblastoiden Zelllinie CCRF-CEM und davon abgeleiteten resistenten Linien (Niethammer et al., Advances in enzyme regulation, Weber G. (ed.) 29, 231-245, Pergamon Press: Oxford, New York, 1989) im 3-Tage MTT-Test.

Mit Hilfe des Tetrazolium-Salzes MTT (3-(4,5)-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazoliumbromid) läßt sich die Aktivität von Zellen über die mitochondriale Succinat-Dehydrogenase durch die Reduktion des Tetrazolium-Salzes zum blauen Formazan bestimmen (Mosmann, Br. J. Cancer, 52: 205-214, 1983). Über die Stoffwechselaktivität kann dann auf die jeweilige Zellzahl geschlossen werden.

Zum "Screening" wurden exponentiell wachsende Kulturen nach Trypanblau-Zählung in 96-well Microtiterplatten (Flachboden) ausgesät. Die optimale Einsaatdichte wurde für jede Zelllinie in vorgeschalteten Wachstumsexperimenten bestimmt, um ein exponentielles Wachstum während der 3-Tage Inkubation zu gewährleisten.

Zellen wurden in 80 µl Medium mit Hilfe einer automatischen Pipette (Elektrapette, Tecnomara) ausplattiert. Die zu untersuchenden Modulatoren wurden in 100% DMSO gelöst und anschließend mit Medium weiter verdünnt. Die DMSO-Endkonzentration betrug in allen Ansätzen 0,1%. 10 µl Zytostatika-Lösung und 10 µl Modulator-Lösung wurden der Zellkultur zugefügt. Bei der Kontrolle wurden entsprechend 20 µl Medium pipettiert.

Nach einer 3-Tage Inkubation im Brutschrank bei 37°C und 5% CO₂-Atmosphäre wurden 10 µl MTT (Endkonzentration 0,5 mg/ml) pipettiert. Anschließend wurden die Platten weitere 4 h inkubiert. Nach 5 min Zentrifugation bei 200 x g (Labofuge 6000, Heraeus) wurden 60 µl des Über-

standes entfernt und 150 μ l DMSO zugegeben. Die Platten wurden zur Solubilisierung des gebildeten Formazans 1 h auf einem Mikrotiterplatten-schüttler (Vibrax-VXR, Ika) geschüttelt.

Die Quantifizierung des gebildeten Formazans erfolgte mit Hilfe eines automatischen Mikrotiterplatten-Reader (EL 311, Bio-Tec Instruments) bei 540 nm. Die Referenz-Wellenlänge betrug 690 nm. Die Absorptionsdaten wurden als Mittelwerte einer 3fach-Bestimmung \pm SEM angegeben. Dosis-Wirkungskurven wurden durch Plotten der Formazanbildung in Prozent der Kontrolle gegen die jeweilige Zytostatikumkonzentration erhalten.

In der folgenden Tabelle 2 sind die ermittelten Untersuchungsergebnisse wiedergegeben. Als Zelllinie wurde jeweils VCR 1000, als Zytostatikum VCR eingesetzt. Die Konzentration der entsprechenden Verbindungen betrug jeweils 0,5 μ m. Die Nummern der untersuchten Verbindungen entsprechen den Nummern in den Beispielen. Als Untersuchungsergebnis ist der RMF-Wert (Resistenzmodulationsfaktor) angegeben. Der RMF-Wert ist der Quotient aus IC50-Wert (ng/ml) Zytostatikum allein und IC50-Wert Zytostatikum + untersuchte Verbindung.

Tabelle 2

Ermittlung des Resistenzmodulationsfaktors

<u>Verbdg.-Nr.</u>	<u>RMF-Wert</u>
1	78,3
3	30,7
4	30,7
5	39,6
6	35,8
7	51,6
8	77,5
9	19,4
11	96,0

RMF-Wert = IC50 (ng/ml) Zytostatikum / IC50 (ng/ml) Zytostatikum + jeweilige Verbindung.

2. Messung der P-Glykoprotein-Hemmung

"Multidrug" resistente und sensible Zellen der t-lymphoblastoiden Leukämiezelllinien CCRF VCR1000 und CCRF-CEM werden aus der Zellkultur entnommen und durch Zentrifugation geerntet. Die Zellen werden in RPMI-Medium (pH=7,3 bzw. 7,8) ohne fötales Kälberserum aufgenommen und für 30 min mit den steigenden Konzentrationen von Resistenzmodulatoren bei 37°C inkubiert. Anschließend wird Rhodamin 123 zugegeben (Endkonzentration 0,8 mg/l) und eine weitere h bei 37°C inkubiert. Die zelluläre Rhodamin 123 Fluoreszenz wird mit Hilfe eines fluoreszenzaktivierten Zellsorters gemessen. Die Anregungswellenlänge beträgt 488 nm. Die Rhodamin 123 Fluoreszenz wird bei 520 nm gemessen. Aus den erhaltenen Daten werden Dosis-Wirkungskurven erstellt, deren EC50-Wert als Maß für die Potenz eines Modulators zur Aufhebung der P-Glykoprotein vermittelten Rhodamin 123 Minderakkumulation herangezogen wird.

In der folgenden Tabelle 3 sind die ermittelten EC50-Werte für einige untersuchte Verbindungen wiedergegeben. Die Nummern der untersuchten Verbindungen entsprechen den Nummern in den Beispielen.

Tabelle 3

Messung der P-Glykoprotein-Hemmung

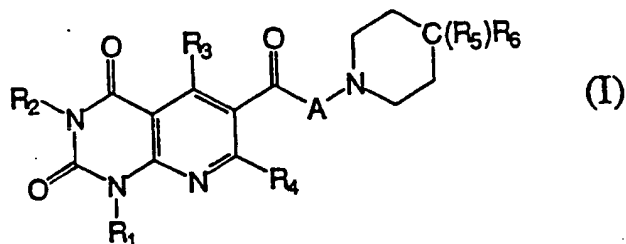
<u>Verbdg.-Nr.</u>	<u>p EC50</u>
1	7,46 (pH = 7,8)
2	7,57 (pH = 7,8)
3	7,23 (pH = 7,8)
4	7,19 (pH = 7,8)
5	7,55 (pH = 7,8)
6	7,55 (pH = 7,8)
7	7,52 (pH = 7,8)
8	7,97 (pH = 7,8)
9	7,29 (pH = 7,8)
10	6,58 (pH = 7,8)

Fortsetzung Tabelle 3

<u>Verbdg.-Nr.</u>	<u>p EC50</u>
11	7,75 (pH = 7,8)
12	7,54 (pH = 7,8)
13	7,97 (pH = 7,8)
14	7,47 (pH = 7,8)
15	7,49 (pH = 7,8)
16	7,10 (pH = 7,3)
17	6,88 (pH = 7,3)
18	7,63 (pH = 7,8)
19	7,20 (pH = 7,3)
20	7,15 (pH = 7,3)
21	7,41 (pH = 7,3)
22	7,48 (pH = 7,3)
23	5,00 (pH = 7,3)
24	7,36 (pH = 7,3)
25	7,72 (pH = 7,3)
26	6,53 (pH = 7,3)
27	6,30 (pH = 7,3)
28	7,23 (pH = 7,3)
29	7,23 (pH = 7,3)
30	4,79 (pH = 7,3)
31	6,99 (pH = 7,3)
32	6,78 (pH = 7,3)
33	6,95 (pH = 7,3)
35	7,22 (pH = 7,3)
36	6,21 (pH = 7,3)
37	6,73 (pH = 7,3)
38	7,21 (pH = 7,3)
39	7,02 (pH = 7,3)
40	7,04 (pH = 7,3)
41	7,05 (pH = 7,3)
42	6,85 (pH = 7,3)
44	6,82 (pH = 7,3)
45	7,02 (pH = 7,3)

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R1 1-7C-Alkyl bedeutet,

R2 1-7C-Alkyl bedeutet,

R3 durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35 und R36 substituiertes Naphthyl, Phenanthrenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Benzothienyl oder Benzofuryl bedeutet, wobei

R31 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, Halogen-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Ar1-O-, Ar1-CH₂-O-, Ar1-CO-, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, 1-4C-Alkyl-carbonyl, Halogen-1-4C-alkyl-carbonyl, 1-4C-Alkyl-carbonyloxy, 1-4C-Alkyl-carbonyloxy-1-4C-alkyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkyl-amino, Mono- oder Di-(hydroxy-1-4C-alkyl)amino, Mono- oder Di-(halogen-1-4C-alkyl)amino, 1-4C-Alkyl-carbonylamino, Halogen-1-4C-alkyl-carbonylamino, 1-4C-Alkyl-sulfonamido, durch R34, R35 und R36 substituiertes Phenyl-sulfonamido, 1-4C-Alkyl-aminosulfonamido, Morpholino, Thiomorpholino, Pyrrolidino, Piperidino oder 4,4-Diphenylpiperidino,

R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und

R33 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

und wobei

- R34 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Mono- oder Di-(hydroxy-1-4C-alkyl)amino, Mono- oder Di-(halogen-1-4C-alkyl)amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Halogen-1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonamido oder Ar1,
- R35 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R36 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R4 1-4C-Alkyl bedeutet,
- A 1-20C-Alkylen oder die Gruppierung Al-X-A2 bedeutet, in der
- A1 1-17C-Alkylen darstellt,
- X O (Sauerstoff), S (Schwefel), SO (Sulfinyl) oder SO₂ (Sulfonyl) bedeutet und
- A2 2-18C-Alkylen darstellt, wobei die Summe der Alkylenkohlenstoffatome von A1 und A2 nicht größer als 19 ist,
- R5 Ar1 und
- R6 Ar2 bedeutet, oder worin
- R5 und R6 gemeinsam durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methylen [=C(Ar1)Ar2] bedeuten, oder worin
- R5 Wasserstoff und
- R6 durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methyl [-CH(Ar1)Ar2] oder Hydroxymethyl [-C(OH)(Ar1)Ar2] bedeutet, wobei
- Ar1 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl und
- Ar2 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl bedeutet,
- und ihre Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

- R1 1-7C-Alkyl bedeutet,
- R2 1-7C-Alkyl bedeutet,

R3 gewünschtenfalls durch Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Nitro substituiertes Naphthyl, Pyridyl oder Thienyl oder durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl bedeutet, wobei

R31 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,

R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und

R33 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R4 1-4C-Alkyl bedeutet,

A 1-20C-Alkylen oder die Gruppierung A1-X-A2 bedeutet, in der

A1 1-17C-Alkylen darstellt,

X O (Sauerstoff), S (Schwefel), SO (Sulfinyl) oder SO₂ (Sulfonyl) bedeutet und

A2 2-18C-Alkylen darstellt, wobei die Summe der Alkylenkohlenstoff-atome von A1 und A2 nicht größer als 19 ist,

R5 Phenyl bedeutet und

R6 Phenyl bedeutet, oder

R5 und R6 gemeinsam Diphenylmethylen bedeuten, und ihre Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35 und R36 substituiertes Naphthyl, Phenanthrenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Benzothienyl oder Benzofuryl bedeutet, wobei

R31 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Ar1-O-, Ar1-CH₂-O-, Ar1-CO-, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Mono- oder Di-(hydroxy-1-4C-alkyl)amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Halogen-1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonamido, durch R34, R35 und R36 substituiertes Phenylsulfonamido, 1-4C-Alkylaminosulfonamido, Morpholino, Thiomorpholino, Pyrrolidino oder Piperidino,

- R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R33 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- und wobei
- R34 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Halogen-1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonamido oder Ar1,
- R35 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R36 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R4 1-4C-Alkyl bedeutet,
- A 1-20C-Alkylen oder die Gruppierung A1-X-A2 bedeutet, in der
- A1 1-17C-Alkylen darstellt,
- X O (Sauerstoff), S (Schwefel), SO (Sulfinyl) oder SO₂ (Sulfonyl) bedeutet und
- A2 2-18C-Alkylen darstellt, wobei die Summe der Alkylenkohlenstoffatome von A1 und A2 nicht größer als 19 ist,
- R5 Ar1 und
- R6 Ar2 bedeutet, oder worin
- R5 und R6 gemeinsam durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methylen [=C(Ar1)Ar2] bedeuten, oder worin
- R5 Wasserstoff und
- R6 durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methyl [-CH(Ar1)Ar2] oder Hydroxymethyl [-C(OH)(Ar1)Ar2] bedeutet,
- wobei
- Ar1 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl und
- Ar2 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl bedeutet,
- und ihre Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35 und R36 substituiertes Naphthyl, Thienyl, Furyl, Benzothienyl oder Benzofuryl bedeutet, wobei

R31 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Benzoyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Mono- oder Di-(hydroxy-1-4C-alkyl)amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Halogen-1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonamido, durch R34 substituiertes Phenylsulfonamido, 1-4C-Alkylaminosulfonamido, Morpholino, Pyrrolidino oder Piperidino

R32 Wasserstoff, Halogen oder Nitro, und

R33 Wasserstoff bedeutet,

und wobei

R34 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino,

R35 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und

R36 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

R4 1-4C-Alkyl bedeutet,

A 3-12C-Alkylen bedeutet,

R5 Ar1 und

R6 Ar2 bedeutet, oder worin

R5 und R6 gemeinsam durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methylen [=C(Ar1)Ar2] bedeuten, oder worin

R5 Wasserstoff und

R6 durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methyl [-CH(Ar1)Ar2] oder Hydroxymethyl [-C(OH)(Ar1)Ar2] bedeutet,

wobei

Ar1 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy und Halogen substituiertes Phenyl und

Ar2 Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Hydroxy und Halogen substituiertes Phenyl bedeutet,

und ihre Salze.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35 und R36 substituiertes Naphthyl oder Thienyl bedeutet, wobei

R31 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Phenoxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Mono- oder Di-(hydroxy-1-4C-alkyl)amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonamido, durch R34 substituiertes Phenylsulfonamido, 1-4C-Alkylaminosulfonamido oder Morpholino,

R32 Wasserstoff, Halogen oder Nitro und

R33 Wasserstoff bedeutet,

und wobei

R34 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino,

R35 Wasserstoff und

R36 Wasserstoff bedeutet,

R4 1-4C-Alkyl bedeutet,

A 3-10C-Alkylen bedeutet,

R5 Ar1 und

R6 Ar2 bedeutet, oder worin

R5 und R6 gemeinsam durch Ar1 und Ar2 substituiertes Methylen [=C(Ar1)Ar2] bedeuten, oder worin

R5 Wasserstoff und

R6 durch Ar1 und Ar2 substituiertes Hydroxymethyl [-C(OH)(Ar1)Ar2] bedeutet,

wobei

Ar1 Phenyl oder durch Hydroxy oder Halogen substituiertes Phenyl und

Ar2 Phenyl oder durch Hydroxy oder Halogen substituiertes Phenyl bedeutet,

und ihre Salze.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

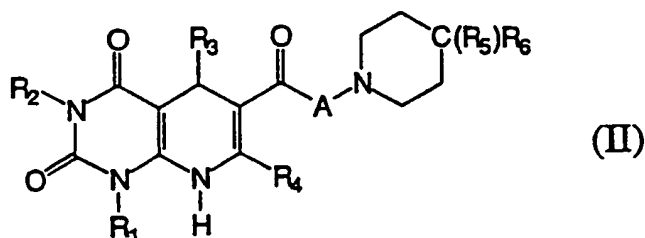
- R3 Naphthyl, Pyridyl, Thienyl oder durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl bedeutet, wobei
- R31 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,
- R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R33 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R4 1-4C-Alkyl bedeutet,
- A 1-20C-Alkylen bedeutet,
- R5 Phenyl bedeutet und
- R6 Phenyl bedeutet, oder
- R5 und R6 gemeinsam Diphenylmethylen bedeuten, und ihre Salze.

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

- R1 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R3 Naphthyl, Pyridyl oder durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl bedeutet, wobei
- R31 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano oder Trifluormethyl,
- R32 Wasserstoff oder Halogen und
- R33 Wasserstoff bedeutet,
- R4 1-4C-Alkyl bedeutet,
- A 3-12C-Alkylen bedeutet,
- R5 Phenyl bedeutet und
- R6 Phenyl bedeutet, oder
- R5 und R6 gemeinsam Diphenylmethylen bedeuten, und ihre Salze.

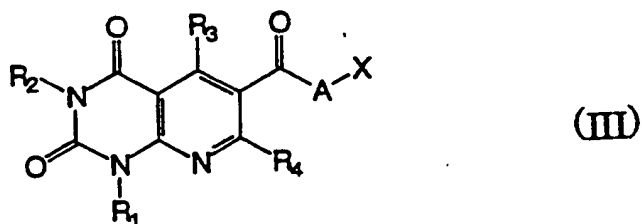
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II,



worin R1, R2, R3, R4, A, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oxidiert, oder daß man

b) Verbindungen der Formel III,



worin R1, R2, R3, R4 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Aminen der Formel IV,



worin R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

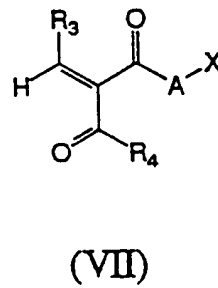
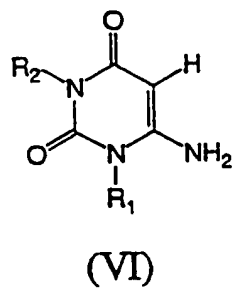
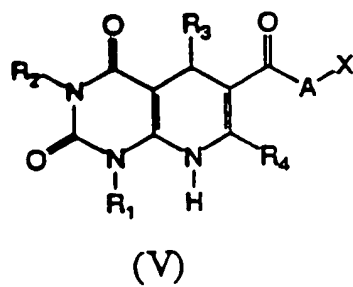
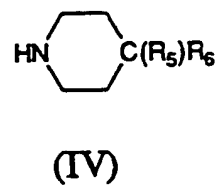
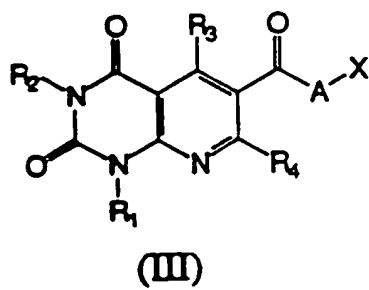
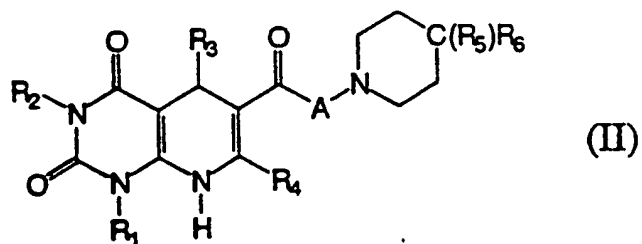
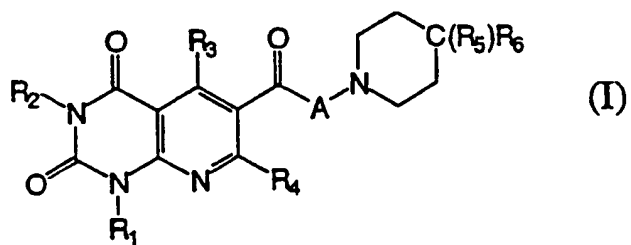
und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

9. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

10. Arzneimittel zur Verbesserung der Wirkung von Antibiotika und/oder Zytostatika und/oder zur Überwindung der Resistenz gegenüber Antibiotika und/oder Zytostatika enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

11. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze in Kombination mit einem Zytostatikum.

12. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze in Kombination mit einem Antibiotikum.

1 / 1
FORMELBLATT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 93/03605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 C07D471/04 A61K31/505 //(C07D471/04, 221:00) 239:00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,89 07443 (BYK) 24 August 1989 see claim 1	1,9,10
A	EP,A,0 353 692 (NISSAN) 7 February 1990 see claim 1	1,9,10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 1994

Date of mailing of the international search report

12. 04. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 93/03605

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8907443	24-08-89	AU-B- 638205	24-06-93
		AU-A- 3066789	06-09-89
		EP-A, B 0401256	12-12-90
		JP-T- 3503525	08-08-91
		CA-A- 1320908	03-08-93

EP-A-0353692	07-02-90	US-A- 5130303	14-07-92
		JP-A- 2138221	28-05-90

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter- nales Aktenzeichen

PCT/EP 93/03605

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07D471/04 A61K31/505 //(C07D471/04,
221:00)

239:00,

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 5 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,89 07443 (BYK) 24. August 1989 siehe Anspruch 1	1,9,10
A	EP,A,0 353 692 (NISSAN) 7. Februar 1990 siehe Anspruch 1	1,9,10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. März 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12. 04. 94

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/03605

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-8907443	24-08-89	AU-B- 638205	24-06-93
		AU-A- 3066789	06-09-89
		EP-A, B 0401256	12-12-90
		JP-T- 3503525	08-08-91
		CA-A- 1320908	03-08-93

EP-A-0353692	07-02-90	US-A- 5130303	14-07-92
		JP-A- 2138221	28-05-90

THIS PAGE BLANK (USPTO)